

平成 31 年 ほくぎん若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名	助成金額
津田 さやか	学術研究部医学系 産科婦人科学教室・助教	880,000 円
研究課題名	抗原特異的 T 細胞と妊娠予後との関係	
研究の概要	<p>[研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入]</p> <p>胎児は母体にとって半異物 (semiallograft; 半分が自己で半分が他人) である。胎児組織は、母体にとって異物である父親由来の抗原を発現している。通常、免疫担当細胞は異物である他人由来の抗原を認識すると拒絶反応が生じる。しかし、妊娠中は母体の免疫応答の抑制 (免疫寛容) が誘導されるため、拒絶されることなく妊娠が維持される。このシステムには、胎児抗原特異的に免疫応答を抑制する制御性 T 細胞 (Treg) の増加や、胎児を攻撃する細胞障害性 T 細胞 (CTL) の機能的変化が関与していると報告されている。妊娠中の子宮局所で、抗原特異的 Treg・CTL がどのように均衡を保っているかについてはこれまで報告がない。そこで、同じ T 細胞受容体 (TCR) を持つクローナルな T 細胞の出現割合を、抗原特異的 T 細胞の指標として比較検討することとした。単一の Treg・CTL を回収し、単一細胞から RT-PCR で TCR の cDNA を増幅し、シーケンサーで塩基配列を決定し、TCR のバリエーションを評価した。クローナルな Treg・CTL の出現割合が、正常妊娠と異常妊娠とで異なることが明らかとなれば、抗原特異的 Treg と抗原特異的 CTL 量の均衡が妊娠維持に重要であることが初めて判明する。</p>	
研究の成果	<p>[研究成果について具体的に記入]</p> <p>妊娠後期では、正常妊娠において子宮局所で Treg のクローナルな集団 (抗原特異的 Treg) が増加していたが、妊娠高血圧腎症ではクローナルな Treg 集団が減少していた。また、CTL においては後者で PD-1 (免疫抑制分子) 陰性のクローナルな CTL が増加していた。すなわち、妊娠高血圧腎症では胎児抗原特異的免疫寛容が不十分であるとともに、胎児抗原特異的な CTL による拒絶が免疫学的病態である可能性を世界で初めて示した。</p> <p>また、妊娠初期では、正常症例と比し胎児染色体正常流産で子宮局所で Treg の数が減少していたが、クローナリティに変化はなかった。一方、CTL では染色体正常流産でクローナリティが増加していた。妊娠初期では抗原非特異的な Treg の増加が得られず、胎児抗原特異的 CTL が増加することが流産の一因となっていることが示唆された。</p>	
研究成果発表状況	<p>[雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成したWebページ, 産業財産権 (特許権等) の出願・取得状況について記入]</p> <p>1) 津田さやか, 齋藤滋. 妊娠高血圧症候群 update 病態 制御性 T 細胞 (Treg). 周産期医学. 2019,49;10:1334-1339.(総説)</p> <p>2) Sayaka Tsuda, Hiroshi Hamana, Tomoko Shima, Akemi Ushijima, Kei Tsuda, Atsushi Muraguchi, Hiroyuki Kishi and Shigeru Saito. Failure of clonal expansion of decidual regulatory T cells is present in preeclampsia, but not in miscarriage, suggesting that fetal antigen - specific tolerance might be disturbed in preeclampsia. 14th World Congress of the International Society for Immunology of Reproduction. The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology of Reproduction. Nov.16.2019; Nara, Japan. (学会発表、口</p>	

	演) <u>ISIR Young Investigator Award</u> . 3) Keiko Morita, Eiji Kobayashi, <u>Sayaka Tsuda</u> , Kiyomi Shitaoka, Tatsuhiko Ozawa, Hiroshi Hamana, Shigeru Saito, Hiroyuki Kishi. Commom TCR β Repertoire was found in both decidual and peripheral CD8+T cells in normal pregnancy. 第 48 回日本免疫学会. Dec.11.2019;浜松. (学会発表、口演)		
経費の執行 状況	区分	執行額(円)	備考
	【物品費】		
	抗体	146,433	フローサイトメトリー用抗体等
	消耗品	182,799	
	試薬	374,318	PCR、シーケンス、サンプル調整
【その他】			
論文英文校正	66,465		
共通利用機器消耗品料	109,985	シーケンサー、PCR、フローサイトメ トリー	